



COVID-19' da Ayaktan Tedavi

VasfiyeDemir Pervane¹, Tahsin Çelepkolu¹

1Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 10.09.2021; Kabul Tarihi: 29.09.2021

Öz

COVID-19 enfeksiyonu Çin'in Wuhan kentinde tespit edilen daha sonrasında tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu mortalite ve morbiditesi yüksek klinik bir durumdur. Dünya genelinde 218 milyondan fazla kişi bu enfeksiyondan etkilenmiş ve bu hastalık 4,5 milyondan fazla kişinin de ölümüne neden olmuştur. COVID-19 enfeksiyonu genelde hafif orta seyirli bir klinik seyir göstermekle beraber %2 oranında ölüme sonuçlanabilmektedir.

COVID-19 hastalığının tedavisine dönük güncel kesin bir tedavisi olmamakla beraber yoğun bilimsel çalışmalar ve ilaç araştırmaları yapılmaktadır. Ülkeler kendi sağlık politikaları ve imkanlarına uygun olarak ayaktan ve yatan hasta tedavi protokollerini belirlemektedir.

SARS-CoV-2'yi hedef alan monoklonal antikor tedavisinin COVID-19'u hafif-orta seviyede geçiren ayaktan hastalarda kullanılması yönünde değerlendirilmekte ve klinik çalışmalar bu ajanlardan fayda görüldüğünü göstermektedir. Monoklonal antikor olan Casirivimab-imdevimab, Sotrovimab hafif-orta seviyede COVID-19 hastalığını geçiren, tıbbi olarak kötüleşme ihtimali bulunan seçilmiş ayaktan hastalar için acil kullanım yetkisi ile ABD'de acil serviste kullanıma sunulmuştur.

Çalışmalarda favipravirin viral arınmayı arttırdığı; göğsün radyolojik değerlendirmelerinin ve klinik semptomların favipravir ile daha iyiye gittiği gösterilmiştir. Ülkemizde ayaktan ve yatan hasta tedavi protokollerinde de favipravire yer verilmektedir. Ayaktan COVID-19 hastalarında güncel olarak immün plazma tedavisi, sistemik glukokortikoid, kolşisin, ivermektin, fluvoksamin, hidroksiklorokin+azitromisin gibi ilaç tedavilerinin hastalığın seyrine etkisi kısıtlı ve tartışmalıdır. Yüksek kalitede doğru bilgi için ilaçlara dönük randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç vardır.

Ayaktan hastaların takibinde hastaların izolasyonu, ilaç tedavileri, hastalık ve alarm semptomları hakkında bilgilendirmeleri, enfeksiyon sonrası aşılınmaları, teletıp desteği ile gerekli yönetimin ve desteğin sağlanması da son derece önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, ayaktan hasta, pandemi

DOI: 10.5798/dicetip.1004165

Yazışma Adresi / Correspondence: Vasfiye Demir Pervane, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye e-mail: vasfiyedemir@hotmail.com

Outpatient Treatment of COVID-19

Abstract

COVID-19 infection is a clinical condition with high mortality and morbidity caused by SARS-CoV-2 infection, which has been detected in Wuhan, China, and later spread to the whole world and caused a pandemic. More than 218 million people worldwide have been affected by this infection, and this disease has caused the death of more than 4.5 million people. Although Covid-19 infection generally has mild-to-moderate clinical course, it can result in death at a rate of 2%.

Although there is no current definitive treatment for the treatment of COVID-19 disease, intensive scientific studies and drug researches are carried out. Countries determine their outpatient and inpatient treatment protocols in accordance with their own health policies and capacities.

Monoclonal antibody therapy targeting SARS-CoV-2 is being evaluated for use in outpatients with mild-to-moderate COVID-19, and clinical studies show that these agents benefit from the treatment. The monoclonal antibody Casirivimab-iminab, Sotrovimab has been made available in the emergency room in the United States with an emergency use authorization for selected outpatients with mild-to-moderate Covid-19 disease who are likely to deteriorate medically.

Studies have shown that favipravir increases viral clearance; it has been shown that radiological evaluations of the chest and clinical symptoms improve with favipravir. Favipravir is also included in outpatient and inpatient treatment protocols in our country. Currently, the effect of drug treatments such as immune plasma therapy, systemic glucocorticoid, colchicine, ivermectin, fluvoxamine, hydroxychloroquine + azithromycin on the course of the disease in outpatient COVID-19 patients is limited and controversial. There is a need to conduct randomized controlled studies on drugs for high quality accurate information.

In the follow-up of outpatients, isolation of patients, drug treatments, informing them about the disease and alarm symptoms, post-infection vaccination, telemedicine support and providing the necessary management and support are also extremely important.

Keywords: COVID-19, outpatient, pandemia.

GİRİŞ

COVID-19 SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu ve 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde tespit edilen ve daha sonra hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olan mortalite ve morbiditesi yüksek klinik bir durumdur. Dünya genelinde 218 milyondan fazla kişi bu enfeksiyondan etkilenmiş ve bu hastalık 4,5 milyondan fazla kişinde ölümüne neden olmuştur¹. ABD' de enfeksiyona yakalanmış kişi sayısı 38 milyonu geçmiş, hastalığa bağlı ölüm sayısı ise 634 bini geçmiştir¹. Türkiye'de ilk vaka Mart 2020'de görülmüş olup pandemi süresince ülkemizdeki vaka sayısı 6 milyonu, vefatlar ise 52 bini geçmiştir². Covid 19 genelde hafif orta seyirli bir klinik seyir göstermekle beraber %2 oranında ölümle sonuçlanabilmektedir. COVID-19'da virüsün vücuda girişinden sonra belirtilerin ortaya çıktığı zamana kadar olan kuluçka süresi

ortalama 4-6 gün arasındadır. Belirtiler çok silik, belli belirsiz de olabilir. Belirtiler arasında en sık görülenler; yorgunluk, ateş, kuru öksürük, kas ağrısı ve nefes darlığı iken daha az olarak da burun tıkanıklığı, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kusma, ishal, koku duyusunda kayıp görülebilmektedir. Ağır vakalar genellikle başladıktan bir hafta sonra dispne ve/veya hipoksemiye sahiptir ve daha sonra septik şok, ve ardından Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) görülebilmektedir³. Esas olarak bu hastalığın klinik prezantasyonu, asemptomatikten ARDS ve sepsisin eşlik ettiği ve mekanik ventilasyon ihtiyacının olduğu tabloya varan hatta ölümle sonuçlanan skalada son derece değişkendir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin yaklaşık 44,500 doğrulanmış Covid-19 vaka serisinde, olguların %81 'inin de hafif (pnömonisiz veya hafif pnömoni), %14'ünde şiddetli(dispne, hipoksi,

veya % 50 den fazla akciğer tutulumu), %52'inde kritik tablo (solunum yetmezliği, şok, çoklu organ disfonksiyonu), %2,3'ünde ölüm tablosu gösterilmiştir⁴. Benzer olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından 1,3 milyon olgunun %14'nün hastaneye yatırıldığı, %2,3'nün yoğun bakıma takibe alındığı, %5,4'nün ise öldüğü bildirilmiştir (5). Klinik araştırmalarda altta yatan immunsupresyon, diyabet, malignite, obezite kuvvetli şekilde ağır COVID-19 ile ilişkilendirilmişken, ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabet ise yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir⁶.

COVID-19 hastalığının tedavisine dönük güncel kesin bir tedavisi olmamakla beraber yoğun bilimsel çalışmalar ve ilaç araştırmaları yapılmaktadır. Ülkeler bilimsel verilerin ışığında kendi sağlık politikaları ve imkanlarına uygun ayaktan ve yatan hasta tedavi protokollerini belirlemektedir.

Yüksek oranda hafif ve orta seyirli kliniği olan ve bu nedenle hastaların büyük çoğunluğunun tedavi ve takibinin ayaktan yapıldığı Covid-19 enfeksiyonunun ayaktan tedavisinin de çok önemli olduğu düşüncesiyle bu derlemedeki amacımız; güncel literatür yardımıyla COVID-19'un ayaktan tedavisi ve takibi hakkında bilgi sunmaktır.

COVID-19'da KULLANILAN İLAÇ TEDAVİLERİ

Favipravir

Favipravir anti-RNA ilaç olup Japonya da 2014 yılındaki influenza salgınında kullanılmıştır. İnflüenzaya ek olarak Favipravir Rhinovirus, Arenavirus, Bunyavirus, Flavivirus ve Ebola

virüsü de içeren geniş yelpazedeki RNA virüs ailesinde kullanılır. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile RNA yapısı benzerliği nedeni ile favipraviri COVID-19 tedavisinde potansiyel bir aday haline getirmiştir⁷. Çalışmalar favipravirin kullanan kontrol grubunda viral arınma zamanının göre belirgin olarak az olduğunu, göğsün radyolojik değerlendirmelerinin ve klinik semptomların daha iyiye gidiyor olduğunu göstermektedir⁸.

Genel olarak favipravir Çin, Rusya, Japonya, ABD, Hindistan gibi pek çok ülkede yapılan çalışmalarda umut veren sonuçlar vermiştir. Son dönemlerde çok sayıda ülke favipraviri tedavi protokollerine eklemiştir⁹.

Ülkemizde COVID-19 tedavi protokollerinde pandeminin erken dönemlerinden bu yana favipravir kullanımına yer verilmektedir. Çalışmalar antiviral ilaçların olabildiğinin erken başlanmasını önermektedir. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 erişkin hasta tedavisi rehberinde, 'Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında' ve 'Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan Olası/Kesin COVID-19 Olgularında' tedavide Favipravirin 2x600 mg yüklemeyi takiben, 2x600 mg dozunda 5 gün süre kullanımını önerilmektedir. Gebe, lohusa veya emziren annelerde favipravir kullanımı ise önerilmemektedir¹⁰.

Söz konusu rehberde ayaktan izlenecek komplike olmayan ve hafif-orta pnömonisi olan hastaların tanımı için özellikler tanımlanmıştır (Tablo I).

Tablo I. Ayaktan izlenecek komplike olmayan ve hafif-orta pnömonisi olan hastaların özellikleri

Komplike olmayan hasta	Hafif-orta pnömonili hasta
-Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı < 24, SpO2 > 93 oda havasında) -Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar	-Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı % 90 üzerinde olan -Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml, vb) bulunmayan, - Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni (<%50 tutulum) bulgusu olan hastalar

COViD-19 ve influenzanın ko-enfeksiyon şeklinde bildirildiği nadir olarak görülebilmektedir; bu nedenle doğrulanmış influenza vakalarında tedaviye oseltamivir eklenmesinin önerilmesi ile beraber; hali hazırda favipravir kullanan hastada, favipravirin influenzaya karşı da etkinliği nedeni ile tedaviye oseltamivir eklenmesi gerekmez¹⁰.

Lopinavir-Ritonavir

HIV aspartat proteaz inhibitörü olan antiviral bir ajanlardır. Ayaktan hafif COViD-19 vakalarında lopinavir - ritonavir' le tedavinin daha iyi sonuçlar verdiği yönünde yeterli kanıt yoktur¹¹.

Peginterferon Lambda

Erken dönem hafif seyirli COViD-19 hastalarda peginterferon lambdanın SARS-CoV-2'in viral yükünü daha hızlı azalttığı ancak klinik olarak önemli sonuçlarının belirsiz olduğu görülmüştür¹². Daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Monoklonal Antikor Tedavisi:

Monoklonal antikorlar laboratuvar üretimi proteinler olup beyaz kan hücrelerinden elde edilirler. Bazı otoimmün hastalıklarda, kanser tedavilerinde, bazı enfeksiyonlarda (clostridium difficile) kullanılmaktadır.

Nötralizan monoklonal antikorlar Ebola Virus hastalığı (ZMapp), Respiratuar Sinsisyal Virus'e karşı (palivizumab) kullanılmakta olup burdan yola çıkarak SARS-CoV-2'ye karşı bir tedavi seçeneği olarak da geliştirilmiştir. Nötralizan monoklonal antikorlar diğer immün faktörlere veya hücrelere ihtiyaç olmadan direk olarak virüsü nötralize edebilir. Koronavirüs enfeksiyona neden olabilmek için konak hücre reseptörüne spike (S) glikoprotein ile bağlanır. Bu nedenle antiviral monoklonal antikorlar için koronavirüsünspike (S)glikoproteini yaygın hedefdir¹³.

SARS-CoV-2'yi hedef alan monoklonal antikorlar, hafif-orta seviyede hastalığı geçiren ayaktan hastalarda kullanılması yönüne değerlendirilmektedir. Klinik çalışmalar bu ajanlardan fayda görüldüğünü göstermektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda viral yükü azalttığı, hastaneye yatışı oranını düşürdüğü görülmüştür¹⁴.

Erken dönemde semptomatik olan hastalığı ağırlaşma yönünde risk faktörleri içeren hastalar için monoklonal antikor terapisi önerilmektedir. Monoklonal antikor terapisi tanıdan sonra olabildiğince erken dönemde verilmelidir. ABD' de aşağıda belirtilen monoklonal antikor terapiler; acil serviste hafif-orta seviyede COViD-19 hastalığını geçiren, tıbbi olarak kötüleşme ihtimali bulunan

seçilmiş ayaktan hastalar için acil kullanım yetkisi ile kullanıma sunulmuştur^{15,16}.

- Casirivimab-imdevimab (600-600 mg, IV tek doz(tercih edilen), IV kullanım uygun değilse subkutanöz olarakta verilebilir)
- Sotrovimab (500 mg, IV tek doz)

Bamlanivimab-etesevimab (700-1400 mg, IV tek doz) acil kullanım yetkisi ile kullanılması uygundur; ancak bu ajana karşı muhtemel direnç gösteren endişe verici varyantlar nedeniyle Haziran 2021'de dağıtımını askıya alınmıştır¹⁷.

Bamlanimuvab monoterapisi ve Etesevimab ile kombinasyonu hafif-orta şiddette COVID-19 pnömonisi olan ayaktan hastalarda değerlendirilmiş; viral yükte azalma, acil servis başvurularında azalma ve hastaneye yatırılma oranlarda düşüş çalışma ile gösterilmiştir. Pnömoni nedeni ile hastanede yatan, remdesivir, oksijen terapisi ve steroid alan hastalarda Bamlanimuvab kullanımı başarılı sonuçlar vermemiştir¹⁸.

Casirivimab-imdevimab antikör kokteyli alan, ayaktan hastalarda değerlendirilmenin yapıldığı randomize kontrollü araştırmalarda, viral klirensin daha iyi hale geldiği ve hastaneye yapılan tıbbi ziyaretlerin azaldığı gösterilmiştir. Antikör kokteylinin oksijen ihtiyacı olmayan ve hastanede yatmayan, hafif-orta seviyede COVID-19 hastalarında acil kullanım onayı vardır¹⁹.

Sotrovimab'a dair mevcut aşamada tamamlanmış güncel çalışma sonuçları olmaması nedeni ile casirivimab-imdevimab'insotromivab'a tercih edilmesi önerilmektedir²⁰.

Monoklonal antikör tedavisinin verilme zamanlaması ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, immun plazma tedavisinde erken uygulamanın faydayı maximize etmiş olması deneyimi ile edinilen dolaylı veriler ışığında tanıdan sonraki mümkün olan en kısa sürede,

semptomların başlamasından sonraki yedi gün içinde monoklonal antikör tedavisi verilmesi önerilmektedir.

FDA'ın casirivimab-imdevimab ve sotrovimab için acil kullanım onayı ayaktan tedavi edilen, COVID-19'u hafif-orta seviyede geçiren (oksijen destek ihtiyacı olmayan, kronik olarak oksijen kullanmayan) ve aşağıda listelenmiş bazı risk faktörleri nedeni ile klinik kötüleşme ihtimali olan hastalar içindir^{15,16,20}.

- ≥65 yaş
- Body mass index (BMI) ≥25 kg/m²
- Gebelik
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Diabetes mellitus
- Immunsuppressyon
- Kardiyovasküler hastalık (including congenital heart disease) or hypertension
- Kronik Akciğer Hastalığı (KOA, Astım, İPF, kistik fibrozis, pulmoner HT)
- Orak hücre hastalığı
- Nörogelişimsel bozukluklar (Serebral palsi) ya da diğer kompleks tıbbi durumlar (genetik veya metabolik sendrom ya da şiddetli konjenital anomaliler)
- Medikal girişimsel bir desteğe ihtiyaç duyanlar (Trakeostomi, gastrostomi, veya pozitif basınçlı ventilasyon(COVID-19 ilişkisi olmayan)

Regdanvimab'da monoklonal bir antikördür. Avrupa ilaç ajansı geçici olarak regdanvimab kullanımını oksijen ihtiyacı olmayan ve ağır hastalık yönünde kesin risk faktörleri olan COVID-19 geçiren ayaktan hastalara kullanım onayını vermiştir(21). Regdanvimab 40 mg/kg'dan IV tek doz olarak uygulanır(max. doz 8000 mg). Randomize kontrollü bir çalışmada regdanvimabın plasebo grubu göre (40 veya 80 mg/kg dozda) hastaneye yatış ve ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir²².

Konvelasan Plazma Tedavisi

Randomize kontrollü çalışmalarda ek komorbid hastalıkları olan yaşlı hastalarda semptomların çıkması ile beraber 72 saat içerisinde yüksek doz plazma tedavisinin plasebo gruba göre ağır solunum yolu hastalıklarını azalttığı gösterilmiştir²³.

Plazma tedavisinin ayaktan hafif şekilde hastalığı atılanlarda etkisi gösterilememiştir. Ağır hastalık açıdan risk faktörü olan, semptomların çıkması ile beraber 7 gün içerisinde plazma tedavinin başlandığı hastalığı ayaktan hafif şekilde atılan hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada, çalışma tedavinin klinik faydasının yetersizliği nedeni ile erken sonlandırılmıştır²⁴.

Sistemik Glukokortikoidler

Sistemik glukokortikoidler solunum yolu hastalıklarında sıklıkla kullanılan tedavi olup COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili çalışmalarda yürütülmektedir. Glukokortikoidler yatan hastalarda klinik iyileşme ve mortaliteye oranlarının düşmesine katkı sağlamamakla birlikte, hastanede yatmayan ayaktan hastalar kortikosteroidler (deksametazon, prednizolon veya diğerleri) ile tedavi edilmiyor. Astım atağı veya KOAH gibi solunum yolu hastalığı olan hastalar kortikosteroidleri hastalıklarına uygun rehberlere göre uygun dozda almalıdırlar. Hastane yatak kapasitesinin yetersiz olduğu, hastanın klinik olarak yakından takip edilme imkanının olduğu bazı durumlarda, gelişen oksijen ihtiyacı durumunda COVID-19 hastasına ayaktan deksametazon tedavisi verilebilir²⁵.

İnhale Kortikosteroidler

Inhale kortikosteroidler erken dönemde hafif COVID-19 vakalarında fayda sağlayabilirler. İngiltere’de yürütülmüş bir çalışmada günde 2 kez 800 mg inhale budesonid kullanan hastalarda acil müdahale gereksinimlerinin ve hastaneye yatış oranlarının daha az olduğu

gösterilmiştir. Inhale kortikosteroidlerin erken dönemde hafif COVID-19 vakalarında ki etkinliğini gösterebilmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır²⁶.

Kolşisin

Kolşisin hafif ve orta şiddetteki COVID-19 vakalarında faydası gösterilmiştir. Kolşisin tedavisi mortaliteyi azaltmaz ancak kısmi bir fayda da sağlar. Kolşisin yan etkileri son derece yaygındır. Ayaktan tedavi edilen 40 yaş üstü 4100 hastanın değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, kolşisin ayaktan kullanımı ile hastaneye yatış oranlarının düşürüldüğü buna karşın gastrointestinal yan etkiler ve pulmoner embolinin vaka grubunda daha sık görüldüğü gösterilmiştir²⁷.

İvermektin

İvermektin antiparazital bir ilaçtır. COVID-19’u ayaktan ve hafif geçiren hastaların erken dönem tedavilerinde potensiyel bir terapi olarak değerlendirilmektedir; ancak henüz etkinliğini destekleyecek kadar güvenilir veri yoktur²⁸. Etkinliğin değerlendirilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fluvoksamin

Fluvoksamin selektif serotonin geri alım inhibitörüdür. COVID-19 hastalarında etkinliğine bakılmış, sınırlı miktardaki veri ile fluvoksaminin erken ve hafif COVID-19 vakalarında, ağır hastalığa doğru progresyonu azalttığı gösterilmiştir; ancak yüksek kalitede veriler eksiktir²⁹.

Hidroksiklorokin ve Azitromisin

Hidroksiklorokin ve azitromisin muhtemel antiviral aktivite nedeni ile dikkat çekmiş ajanlar olup çalışmalar COVID-19 hastalarında ayaktan hastalarda dahil olmak üzere klinik faydalarını göstermemiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda COVID-19’a karşı kanıtlanmış rolü gösterilmemekle birlikte viral yükü de azalmamaktadır. Hastane yatış

oranlarını azaltmamakla birlikte, semptomların azalmasına da katkısı yoktur. Özellikle gastrointestinal semptomlar hidroklorokinde daha fazla gösterilmiştir^{30,31}.

Vitaminler

Çinko glukonat, askorbik asit viral enfeksiyon dönemlerinde yaygın olan kullanılan vitamin destekleridir.

Kısıtlı sayıda gözlemsel çalışmalarda bazı vitamin ve mineral eksiklikleri ve hastalığın ağırlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir³². Ancak ayaktan hastalarda C, D ve çinko desteği ile COVID-19 şiddetinin azaldığını gösteren yeterli kalitede veri yoktur³³.

Çalışmalarda D vitamini seviyesi ile hastalığın geçirilme şiddeti ile arada ilişki gösterilmişken SARS-CoV-2 enfeksiyon tanısından sonra D vitamini tedavisinin verilmesinin klinik sonuçların ve mortalite oranlarının daha iyi olması yönünde bir katkısı yoktur³⁴.

Sulodeksid

Ağır hastalık yönünde risk faktörleri olan hafif ve orta seyirli COVID-19 vakalarının bulunduğu bir randomize kontrollü çalışmada Sulodeksidin (antienflematuar ve antikoaglan özellikleri bulunan bir glikozaminoglikan), semptom başlangıcından itibaren 3 gün içerisinde verilmesi ile hastane yatışlarının ve oksijen ihtiyacının azaldığı gösterilmiş ve ölüm ve tromboembolik olay ise gösterilmemiştir. Sulodeksidin ayaktan tedavi edilen COVID-19 hastalarındaki klinik rolü için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır³⁵.

Antikoagulan veya antiplatelet

Ayaktan tedavi edilen COVID-19 hastalarında, altta yatan hastalık nedeni ile hasta antikoagulan veya antiplatelet kullanıyor ise bunu kullanmaya devam etmelidir; ancak hasta için özel endikasyon olmadığı müddetçe Antikoagulan veya antiplatelet kullanımı önerilmemektedir³⁶.

AYAKTAN HASTADA YÖNETİM VE TIBBİ DESTEK

Sars-CoV2 ile enfekte olmuş COVID-19 geçiren hastaların enfeksiyonun yayılımını önleme adına izolasyonları da son derece önemlidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının İl ve İlçe Sağlık Müdürlükleri, Aile Sağlığı Merkezleri koordinasyon ve entegrasyonu ile 'COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) temaslı takibi, salgın yönetimi, evde hasta izlemi ve filyasyon' rehberi ışığında evde ayaktan hasta izlemi yapılmaktadır³⁷.

Pandemi döneminde Teletıp ön plana çıkmış ve sağlık çalışanları ile uzaktan iletişim, hastanın tıbbi durumunun tartışılması, tıbbi önerilerin sunulması, konsültasyon hizmeti, eğitim ve uzaktan müdahale gibi birçok durum güvenle hayata geçirilmiştir³⁸.

Evde takipli COVID-19 hastalarında hastalar öncelikli olarak izole edilmelidir. Hastalar ek hastalıkları ve ilaç kullanımları yönünden sorgulanmalıdır. COVID-19 hastalığı, hastalığın olası semptomları ve alarm semptomları hakkında bilgilendirilmeli; evde alabilecekleri desteklerin uygunluğu, yardıma ihtiyaçları olduğunda kimi arayacakları, ne zaman ve nasıl acil tıbbi yardım başvurusunda bulunması yönünde de bilgilendirilmeli ve değerlendirilmelidirler.

Tüm hastalar alarm semptomları yönünde Telemuayene ve yüz yüze görüşme ile acil servis başvurularında dahil değerlendirilmelidirler. Bu değerlendirme yeni başlamış dispne, kötüleşen dispne, baş dönmesi, konfüzyon gibi mental durumda değişikliği içermelidir.

Hastalara semptomların ortaya çıkma zamanları, hastalığın yaklaşık olarak başlamasından bir hafta sonra solunumsal gerilemenin olabileceği yönünde bilgi verilmelidir.

KOAH veya astım gibi ek hastalıkları olan hastalar solunum durumlarını daha yakından

takip etmeleri yönünden özellikle bilgilendirilmeli, solunumlarında ki kötüleşme durumunda olayı altta yatan hastalıklarının kötüleştiği yönünde fikre bağlamaları ve tıbbi desteğe başvurmaları yönünde de bilgilendirilmelidirler³⁹.

Hastaların iyileşme süre skalası geniştir. Çin deki erken veriler hafif hastalarda iyileşmenin iki haftayı da ağır hastalarda ise üç ila 6 haftayı bulabildiği gösterilmiştir. Devam eden veriler iyileşme sürecinin hastalığın şiddeti ve premorbid risk faktörleri nedeni ile kimi zaman daha uzun olduğunu göstermektedir⁴⁰.

Evde takipli hastalara ülkeler kendi tedavi protokollerini uygulamaktadır. Ülkemizde Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COViD-19 Olgularında ve Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan Olası/Kesin COViD-19 Olgularında Favipravir 2x600 mg yüklemeyi takiben 2x600 mg dozunda 5 gün süre kullanımını önerilmektedir¹⁰.

Baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, halsizlik, eklem ağrıları sık görülen semptomlar olmakla beraber dispne ve öksürükte görülebilir. Semptom yönetimi ateş, kas ağrısı ve baş ağrısı için antipiretik ve analjezikleri içerir. Genelde asetaminofeni tercih ederiz ancak eğer hastanın NSAii kullanımında sakınca yoksa ve asetaminofene yanıt yoksa bu durumda NSAii' da kullanılabilir.

Bazı hastalar da dispne ve öksürük görülür. Bu hastalarda yüz üstü yatış, sırt üstü yatıştan daha çok semptomları azaltabilir. Her ne kadar COViD-19 hastalarında değerlendirmesi yapılmamış olsa da akciğer tutulumu olan dispneli hastalara solunum egzersizleri için eğitim vermek hastanın dispneyi yönetiminde fayda sağlayabilir. Öksürüğün sürekli olması eğer hastanın uykusunu ve konforunu bozuyorsa deksketomorfan veya benzonat 100-200 mg arası oral olarak günde 3 kere gereğinde verilebilir.

Diğer destek tedavileri diğer akut viral hastalıklarda olduğu gibidir. Özellikle yüksek ateşli hastalar yeterli sıvı almalıdır. Hastalara akut hastalık boyunca istirahat önerilir. Hipoksisi olmayan hastalara sık yer değiştirme ve ev içerisinde hareket halinde olma tavsiye edilir. İyileşme döneminde ise tüm hastalara tolere edebildikleri oranda aktivite önerilir.

Ek olarak hastalara tam iyileşme veya semptom gerilemesinin geniş skaladaki zaman aralığında olabileceği belirtilmelidir. COViD-19'u hafif geçiren genç ve sağlıklı hastalar daha çabuk iyileşirken çok sayıda komorbiditesi olan hastaların iyileşmeleri uzayabiliyor. Halsizlik, dispne ve baş ağrısı en çok bildirilen devam eden semptomlardır³⁹.

COViD-19 sonrası aşılama;

COViD-19 öyküsü olan hastalara serolojik tarama yapılmaksızın COViD-19 aşısı yaptırmaları önerilir. Eğer ilk aşı dozunu takiben SARS-CoV-2 geçirilmişse 2. doz yine de yapılmalıdır. Bu hastalar akut enfeksiyonu atlattığı ve izolasyonu tamamlamış olmalıdırlar. Monoklonal antikor tedavisi veya yüksek doz plazma tedavisi alan hastaların aşılama zamanlarının tedaviden en az 90 gün sonra yapılması gerekmektedir. Bu durum ilk doz aşı olan hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmesi ve monoklonal antikor tedavisi almış olması durumunda da geçerlidir⁴¹.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. <https://covid19.who.int/> (WHO Covid-19 dashboard) (Erişim tarihi: 01.09.2021)

2. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> (Erişim tarihi: 01.09.2021)
3. Çöl M, Güneş G. COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış. COVID-19 (E-Kitap). Editörler: Orhan Memikoğlu, Volkan Genç. Ankara Üniversitesi Basımevi. Genişletilmiş 2. Baskı. ISBN: 978-605-136-516-9. Ankara. 2021:1-11
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323: 1239-42.
5. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 759-65.
6. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021 Mar; 93: 1449-58.
7. Du, Y.X., Chen, X.P., 2020. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin. Pharmacol. Ther. 108, 242-8.
8. Shrestha, D.B., Budhathoki, P., Khadka et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol. J. 17, 141.
9. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis. 2021 Jan; 102: 501-508. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.069. Epub 2020 Oct 30.
10. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>
11. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2021; 4:e216468.
12. Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. Lancet Respir Med 2021; 9:498.
13. Elsaghir H, Adnan G. Best Practices For Administering Monoclonal Antibody Therapy For Coronavirus (COVID-19) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jun 30.
14. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257469v1.full.pdf> (Accessed on May 23, 2021).
15. Fact Sheet for Healthcare Providers Emergency Use Authorization REGEN-COV TM <https://www.fda.gov/media/145611/download> (Erişim tarihi: 08.09.2021)
16. Fact Sheet for Healthcare Providers Emergency Use Authorization (EUA) of SOTROVIMAB <https://www.fda.gov/media/149534/download> (Erişim tarihi: 08.09.2021)
17. <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/bamlanivimab-etesevimab-distribution-pause.aspx> (Erişim tarihi: 08.09.2021)
18. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P., et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Feb 16; 325: 632-44
19. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:238.
20. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=outpatient%20covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H915290331 (Erişim tarihi: 08.09.2021)
21. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19->

article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf (Erişim tarihi: 08.09.2021)

22. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai K. et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 2;9:CD013825.

23. Libster R, PérezMarc G, Wappner D, et al. Early High-Titer PlasmaTherapyto Prevent Severe Covid-19 in OlderAdults. *N Engl J Med* 2021; 384:610.

24. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-trial-covid-19-convalescent-plasma-emergency-department-patients-mild-symptoms> (Erişim tarihi: 08.09.2021).

25. Management of NonhospitalizedAdultsWith COVID-19
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> (Accessed on July 23, 2021).

26. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M. Inhaledbudesonide in thetreatment of early COVID-19(STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlledtrial. *Lancet Respir Med* 2021; 9

27. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treatedpatients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentretrial. *LancetRespirMed* 2021.

28. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325:1426.

29. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxaminevs Placeboand Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:2292.

30. Schwartz I, Boesen ME, Cerchiaro G, et al. Assessing the efficacyandsafety of hydroxychloroquine as outpatienttreatment of COVID-19: a randomizedcontrolledtrial. *CMAJ Open* 2021; 9:E693.

31. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C. Effect of Oral Azithromycinvs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2

Infection A Randomized Clinical Trial. *Jama Network Open* 2021.

32. Adams KK, Baker WL, Sobieraj DM. MythBusters: Dietary Supplementsand COVID-19. *Ann Pharmacother* 2020; 54:820.

33. Thomas S, Patel D, Bittel B et al. Effect of High-Dose Zincand AscorbicAcid Supplementationvs Usual Care on Symptom Lengthand Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb; 4: e210369.

34. RawatD.,Roy A., Maitra S., et al. Vitamin D supplementationand COVID-19 treatment: A systematicreviewand meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 July-August; 15: 102189
Publishedonline 2021 Jun 28.

35. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in theTreatment of Patientswith Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost* 2021; 121:944.

36. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>

37. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40795/0/covid-19rehberitemaslitakibievdehastazilemivefilyasyon.pdf.pdf>

38. Kırçalı E, Seval G. COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış. COVID-19 (E-Kitap).Editörler: Orhan Memikoğlu, Volkan Genç. Ankara Üniversitesi Basımevi. Genişletilmiş 2. Baskı. ISBN: 978-605-136-516-9. Ankara. 2021: 667-9.

39. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acuteillness in adults - UpToDate (Erişim tarihi: 08.09.2021).

40. Carfi A, Bernabei R, Landi F, GemelliAgainst COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324:603.

41. Interim Clinical Considerationsfor Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>